

КЛИНИЧЕСКИЕ, ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

¹Бобоев К.Т., ²Эгамова С.К.,

¹Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови МЗ РУз.,

²Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сина.

✓ Резюме

В обзоре представлены эпидемиология, этиопатогенез и основные клинические проявления острых лейкозов. Подробно изложены диагностические критерии верификации диагноза острого лейкоза и его варианта на основании данных морфологического, цитохимического, иммунологического и цитогенетического методов исследования. Даны современные направления в классификации острых лейкозов с учетом молекулярно-биологического анализа. Представлены молекулярно-генетические прогностические факторы при лимфобластных и нелимфобластных вариантах острого лейкоза.

Ключевые слова: острый лейкоз, бластные клетки, цитохимия, цитогенетика.

ЎТКИР ЛЕЙКОЗЛАРНИНГ КЛИНИК, ГЕМАТОЛОГИК ВА МОЛЕКУЛЯР - ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ

¹Бобоев Қ.Т., ²Эгамова С. Қ.,

¹Ўзб. Рес. ССВ гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институти,

²Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме

Мақолада ўткир лейкозларнинг эпидемиологияси, этиопатогенези ва касалликнинг асосий клиник кўринишлари келтирилган. Морфологик, цитокимёвий, иммунологик ва цитогенетик текшириш усуллари маълумотлари асосида ўткир лейкоз турлари ва унинг диагностик мезонлари батафсил баён этилган. Ўткир лейкоз таснифидаги замонавий тенденциялар молекуляр биологик таҳлилни ҳисобга олган ҳолда берилган. Ўткир лейкознинг лимфобласт ва нолимфобласт турлари учун молекуляр - генетик прогностик омиллар келтирилган.

Калит сўзлар: ўткир лейкоз, бласт ҳужайралар, цитохимия, цитогенетика.

CLINICAL, HEMATOLOGICAL AND MOLECULAR - GENETIC FEATURES OF ACUTE LEUKEMIA

¹Boboev Q. T., ²Egamova S. Q.,

¹Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan,

²Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina.

✓ Resume

The review presents the epidemiology, etiopathogenesis, and main clinical manifestations of acute leukemia. The diagnostic criteria for verifying the diagnosis of acute leukemia and its variant based on the data of morphological, cytochemical, immunological and cytogenetic research methods are presented in detail. Modern trends in the classification of acute leukemias are given taking into account molecular biological analysis. Molecular genetic prognostic factors for lymphoblastic and non-lymphoblastic variants of acute leukemia are presented.

Key words: acute leukemia, blast cells, cytochemistry, cytogenetics.

Актуальность

Острые лейкозы (ОЛ) представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний системы крови - гемобластозов. Острые лейкозы характеризуются поражением костного мозга морфологически незрелыми - бластными - кроветворными клетками. В дальнейшем или с самого начала может иметь место инфильтрация бластными клетками различных тканей и органов [4].

В соответствии с современной схемой кроветворения, острые лейкозы подразделяются на 2 большие, основные группы - лимфобластные и нелимфобластные (миелоидные); в каждой из этих групп на основе морфологических, цитохимических и иммунологических особенностей бластных клеток выделяют различные варианты [4]. Острый лейкоз довольно редкое заболевание - лишь 3% от всех злокачественных опухо-

лей человека. Заболеваемость острыми лейкозами составляет в среднем 5 случаев на 100 000 населения в год, 75% всех случаев диагностируется у взрослых, среднее соотношение миелоидных и лимфоидных лейкозов равно 6:1. В детском возрасте 80-90% всех острых лейкозов - это лимфобластные формы (ОЛЛ), а после 40 лет наблюдается обратное соотношение - у 80% больных острым лейкозом выявляется нелимфобластные варианты заболевания (ОНЛЛ) - острые нелимфобластные лейкозы или острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) [1]. Ежегодно регистрируется 2700 человек (14%), заболевших острыми лимфобластными лейкозами, острым миелоидными лейкозами 1600 (9%), другими острыми лейкозами - 1000 (5,0 %) [2].

В 1976 г. франко-американо-британская рабочая группа разработала ФАБ-классификацию острого лейкоза. В основе классификации лежали морфологические и цитохимические характеристики клеток кост-

ного мозга и периферической крови. Несовершенство классификации требовало поиска новых подходов к классифицированию форм заболевания. В 1981, 1985 и 1987 гг. в классификацию вносили дополнения. Были уточнены критерии классифицирования ОЛЛ, диагностики острого мегакариобластного лейкоза и острого миелобластного лейкоза без созревания. Позднее по мере совершенствования иммунологических и цитогенетических методов исследования, накопления клинических данных была разработана иммунологическая классификация и МС-классификации острых лейкозов, основанная на морфологических, иммунологических и цитогенетических критериях. Была выделена подгруппа бифенотипичных острых лейкозов. В 1997 г. рабочая группа специалистов ВОЗ разработала новую классификацию, которая выделила формы острых лейкозов, отличающиеся определенным прогнозом [4]. В соответствии с ФАБ-классификацией различают следующие основные формы острых лейкозов:

1. Острый миелобластный лейкоз

1.1. M0 - Острый миелобластный недифференцированный лейкоз

1.2. M1 - ОМЛ без признаков созревания бластов

1.3. M2 - ОМЛ с признаками созревания бластов

1.4. M3 - Острый промиелоцитарный лейкоз

1.5. M4 - Острый миеломонобластный лейкоз

1.6. M5 - Острый монобластный лейкоз

1.7. M6 - Острый эритробластный

1.8. M7 - Острый мегакариобластный лейкоз

2. Острый лимфобластный лейкоз

2.1. L1 - Острый лимфобластный лейкоз

2.2. L2 - Острый плазмобластный лейкоз

2.3. L3 - Острый макрофагальный лейкоз

2.4. L4 - Острый неклассифицированный лейкоз

Этиология заболевания окончательно не установлена. В большинстве случаев конкретная причина возникновения острого лейкоза остается неизвестной. В качестве основных в настоящее время рассматриваются несколько этиологических факторов. Имеется ряд сообщений о множественных случаях возникновения острых нелимфобластных и острых лимфобластных лейкозов в одной семье. Вероятность возникновения острого лейкоза у ближайших родственников выше, чем в общей популяции [3,7].

Роль вирусов в развитии лейкозов доказана в отношении птиц и некоторых животных. Прямое доказательство происхождения острого лейкоза у взрослых доказано лишь для Т-клеточного лейкоза или лимфомы, встречающегося у населения Японии и жителей Карибского бассейна, вызываемых HTLV-1 (human T-leukemia virus-1). Из ДНК-вирусов лишь вирус Эпштейна-Барра участвует в онкогенезе лимфомы Беркита и В-клеточного ОЛЛ. В-клеточных лимфом, ассоциированных с приобретенным иммунодефицитом [1,4].

В качестве серьезного этиологического фактора лейкозов в настоящее время рассматривают высокодозную химиотерапию, обладающую, как известно, мутагенным эффектом. К сильным мутагенам относятся следующие препараты: прокарбазин, хлорбутин, циклофосфан, ломустин, тенипозид и этопозид [4,5].

Считается, что существует дозозависимая связь между курением и развитием острых миелоидных лейкозов у пожилых пациентов [5]. Хромосомные наруше-

ния выявляются у 70-80% больных острыми лейкозами; у 20% - точечные изменения генома, приводящие к изменению процессов транскрипции [6,8].

В настоящее время общепризнанной является клоновая теория патогенеза гемобластозов, согласно которой лейкозные клетки являются потомством одной мутировавшей гемопоэтической клетки-предшественницы. Доказательством клоновой природы лейкозов является обнаружение в кариотипе подавляющего большинства опухолевых клеток одних и тех же хромосомных aberrаций и одного и того же вида изофермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Основными свойствами лейкозных клеток являются их неспособность к дифференциации (например, выше уровень миелобластов и промиелоцитов при остром миелолейкозе и лимфобластов при остром лимфолейкозе) и способность к чрезмерной пролиферации и накоплению в большом количестве в костном мозге [5]. Клиническая симптоматика острого лейкоза зависит от степени угнетения нормального кроветворения и выраженности внекостномозговых проявлений [4].

При острых лейкозах известны следующие основные синдромы: связанные с поражением и нарушением функции каких-либо внутренних органов, интоксикации, анемический, геморрагический, гиперпластический, а также различные инфекции. Слабость, потливость, субфебрилитет больные обычно объясняют вирусными респираторными инфекциями. Боли в костях или суставах могут встречаться у 25-79% больных; повышение температуры без явных признаков инфекции - у 50-70%, снижение массы тела - у 20-66%. Геморрагические высыпания в виде петехий и экхимозов на коже и повышенная кровоточивость встречаются у половины пациентов и имеют место, как правило, на фоне снижения числа тромбоцитов в крови меньше $50 \times 10^9/\text{л}$. Наиболее опасны и выражены геморрагические осложнения у больных острым промиелоцитарным лейкозом, что обусловлено высокой частотой развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания [2]. Инфекции диагностируются только у 10-20% больных и могут быть бактериальными, грибковыми, вирусными, системными и локализованными. Сочетание инфекционных осложнений с выраженным гиперлейкоцитозом (встречается у 50% больных), лейкопенией (встречается примерно у 30% больных с острым промиелоцитарным лейкозом), нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией может навести на мысль о гематологическом заболевании. Гепатоспленомегалия при ОМЛ встречается в 50% случаев, а при ОЛЛ - у 75% пациентов. Увеличение периферических лимфоузлов при ОЛЛ отмечается в 75% случаев и значительно реже при ОМЛ. Специфическое поражение центральной нервной системы при ОМЛ встречается в 5% случаев, преимущественно при монобластном лейкозе (3-22%), 15-20% - при ОЛЛ, 25% - при миеломонобластном лейкозе с повышенным количеством эозинофилов и инверсией 16-й хромосомы [1,2,4,5].

Метаболические и электролитные нарушения характерны для острого лейкоза. Гиперурикемия и гиперуринемия встречаются у большинства больных, что создает риск поражения почек с отложением в них уратных кристаллов [4].

Диагностика заболевания основана на поэтапном применении комплекса лабораторно-инструментальных исследований. Первый этап - установление ссамо-

го факта наличия у больного острого лейкоза с помощью цитологического исследования мазков крови и костного мозга. При обнаружении в мазках костного мозга более 20% бластных клеток можно думать об остром лейкозе. Второй этап - разделение острых лейкозов на две группы: острые нелимфобластные и острые лимфобластные лейкозы. С этой целью, кроме цитологического, осуществляется цитохимическое и иммунологическое исследование образцов костного мозга. Третий этап - подразделение острых лейкозов на формы, характеризующиеся определенным прогнозом особенностей терапии [3].

Картина периферической крови у больных острым лейкозом вариabельна. Общий анализ крови - важнейший метод исследования, который позволяет предположить, а в ряде случаев диагностировать острый лейкоз. Основными изменениями общего анализа крови при остром лейкозе являются: нормохромная, нормоцитарная анемия, тромбоцитопения, лейкопения или лейкоцитоз, бластемия (появление бластов в периферической крови, иногда в значительном количестве), уменьшение количества зрелых нейтрофилов, феномен "провала" ("лейкемического зияния") - отсутствие (выпадение) промежуточных форм между бластными клетками и зрелыми нейтрофильными гранулоцитами, т.е. практически полное отсутствие юных, палочкоядерных лейкоцитов и малое количество сегментоядерных лейкоцитов, исчезновение эозинофилов и базофилов, увеличение СОЭ [1,5].

Анализ пунктата костного мозга (миелограмма) - является обязательным в постановке диагноза острого лейкоза. Следует подчеркнуть, что содержание бластных клеток в костном мозге является решающим признаком в диагностике заболевания. Для острого лейкоза характерны следующие данные миелограммы: количество бластов составляет 30% и более от числа всех клеток (количество бластов может достигать 80-95%). Одновременно может наблюдаться анаплазия бластных клеток - наличие складчатости, вдавлений, фрагментации, вакуолизация ядра. Если количество бластов не превышает 20%, говорят о малопроцентном лейкозе, выраженная редукция эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков, что проявляется резким уменьшением количества соответствующих клеток [4].

Гистологические методы исследования имеют принципиальное значение при так называемом "сухом" костном мозге, когда получить пунктат и оценить морфологию костного мозга не удастся. Гистологический метод позволяет также установить или подтвердить предположение о мегакариобластном лейкозе, который характеризуется миелофиброзом, увеличением ретикулиновых волокон и увеличением бластных клеток на фоне повышенного числа зрелых или типичных мегакариоцитов. Особенно точен для диагностики М7 варианта ОНЛЛ метод иммуногистохимии [6].

В 60-е гг. прошлого века наряду с морфологическим методом диагностики ОЛ получает свое развитие цитохимический метод исследования. И уже в 70-е гг. морфологические и цитохимические характеристики бластных клеток становятся основным критерием лабораторной диагностики варианта ОЛ. Благодаря цитохимии удается характеризовать линейную направленность дифференцировки лейкозных клеток ОМЛ (гранулоцитарные, моноцитарные, эритроидные линии) и определить ее степень. Цитохимические реак-

ции, используемые для дифференциальной диагностики варианта ОЛ, включают: 1) выявление миелопероксидазы (МПО) и липидов (ЛП) в реакции с суданом черным; 2) исследование активности неспецифических эстераз (альфа-нафтилацетатэстераза (АНАЭ) и альфа-нафтилбутиратэстераза (АНБЭ)) с оценкой чувствительности к ингибированию фторидом натрия; 3) ШИК-реакции с гликогеном; 4) кислой фосфатазы (КФ) [6].

ШИК-реакция позволяет дифференцировать ОЛЛ от ОМЛ: при ОЛЛ выявляется гранулярный продукт реакции, при ОМЛ - диффузная реакция. МПО и ЛП - высокоспецифичные маркеры миелоидной дифференцировки, выявление которых необходимо для подтверждения ОМЛ. Выявление НЭ (чувствительной к фториду натрия) указывает на моноцитарную природу лейкозных клеток. Определение КФ может указывать на Т-клеточный ОЛЛ (90 % случаев) или на М3-вариант ОМЛ. При ОЛЛ у всех типов лимфобластов реакции на ЛП, МПО, НЭ являются отрицательными [6].

Ультроструктурная цитохимия позволяет определять на ранних стадиях дифференцировки бластных клеток миелопероксидазу в миелобластах и мегакариобластах и диагностировать МО и М7 варианты ОНЛЛ. Использование этого метода доказало, что в 80% случаев при острых недифференцированных лейкозах бластные клетки содержат гранулы миелопероксидазы, и это позволяет отнести их к миелоидным формам.

Трепанобиопсия подвздошной кости - производится, когда цитологический анализ миелограммы не позволяет с уверенностью поставить диагноз острого лейкоза [4,6]. Открытие в конце 70-х гг. XX в. на поверхности гемопоэтических клеток специфических антигенов явилось новым этапом в диагностике ОЛ с использованием метода иммунофенотипирования бластных клеток. К настоящему времени на мембране и в цитоплазме гемопоэтических клеток определено более 150 специфических белков-антигенов, сгруппированных в так называемые кластеры дифференцировки (CD). Каждый из CD-антигенов с помощью моноклональных антител выявляется на нормальных гемопоэтических клетках соответствующей линейной принадлежности на определенных стадиях дифференцировки. Обнаружение одномоментной экспрессии на клетке антигенов, в норме вместе не встречающихся, свидетельствует об aberrантном (лейкемическом) иммунофенотипе [2,4,6]. К задачам иммунофенотипирования как современного метода диагностики можно отнести следующие: 1) подтверждение диагноза; 2) установление варианта ОЛ в том случае, когда цитоморфологический метод недостаточно информативен (например, при установлении диагноза ОМЛ с минимальной дифференцировкой - М0-вариант); 3) определение бифенотипических и билинейных вариантов острых лейкозов; 4) характеристика aberrантного иммунофенотипа в дебюте заболевания с целью дальнейшего мониторинга минимальной остаточной популяции клеток в период ремиссии острого лейкоза; 5) выделение прогностических групп [6]. К антигенам, определяемым на клетках лимфоидной принадлежности, относят CD 1, CD 2, CD 3, CD 4, CD 5, CD 7, CD 8, CD 9, CD 10, CD 19, CD 20, CD 22, CD 23, CD 56, CD 57; CD79a, миелоидной - CD 11, CD 13, CD 14, CD 15, CD 33, CD 36, CD 41, CD 42, CD

65. Определенное сочетание указанных антигенов на бластных клетках, позволяет разделять ОЛ в рамках лимфоидной линии дифференцировки на несколько субвариантов [4,6]. Для ОЛЛ иммунофенотипирование стало особенно принципиальным диагностическим методом, поскольку программы лечения различных подтипов ОЛЛ существенно различаются. Для ОЛЛ В-линии факторами определения тактики лечения являются возраст, инициальный лейкоцитоз и цитогенетические аномалии. Для Т-клеточного ОЛЛ нет

признаков, влияющих на выбор терапии, он сам по себе является прогностически неблагоприятным и требует более интенсивного лечения.

Для подтверждения миелоидной (гранулоцитарной и моноцитарной) природы лейкоза наиболее распространенными и широко применяемыми являются антигены кластеров CD13 и CD33. Оценка этих маркеров позволяет подтвердить миелоидную природу бластных клеток в 98 % случаев ОМЛ [2].

Таблица 1

Диагностика бифенотипического острого лейкоза

Направленность дифференцировки клеток	0,5 балла	1балл	2балла
Миелоидная	CD11b, CD11, CD15	CD33, CD13, CD14	МПО
В-лимфоидная	ТДТ, реарранжировка генов тяжелой цепи Ig	CD10, CD19, CD24	cCD22, ц-m
Т-лимфоидная	ДТ, CD7	CD2, CD5 реарранжировка генов Т-клеточных рецепторов	cCD3

Примечание. С- цитоплазматический антиген; МПО- миелопероксидаза; ТДТ- терминальная дезоксирибонуклеотидил трансфераза.

Цитогенетические методы исследования являются необходимыми для подтверждения основных форм острых лейкозов и определения прогноза и полноты ремиссии [4]. Аномалии кариотипа (числовые и структурные) выявляются примерно у 60-80 % пациентов с ОЛ. В настоящий момент установлено влияние определенных цитогенетических aberrаций на течение и прогноз различных вариантов ОЛ. Например, инверсия 16 хромосомы часто определяется у больных с миеломонобластным лейкозом и высокой эозинофилией в костном мозге (более 3 %), транслокация (15, 17) - типичный маркер острого промиелоцитарного лейкоза, транслокация (8; 21) - определяется у 40 % больных с М2-вариантом ОМЛ. Данные транслокации характеризуют группу благоприятного прогноза при ОМЛ. Для ОМЛ с t (8; 21) и t (15; 17) созданы программы дифференцированного лечения, которые позволяют практически у 70 % пациентов добиться длительной безрецидивной ремиссии [8,10]. Вторичные лейкозы, индуцированные химиотерапией и (или) радиотерапией, чаще всего характеризуются изменениями 5 и 7 пар хромосом, аномалиями q23 сегмента 11 хромосомы и свидетельствуют о крайне

неблагоприятном прогнозе в плане выхода в ремиссию [9].

При ОЛЛ принципиальным является обнаружение транслокации (9;22) BCR/ABL и аномалии региона 11q23 или (4; 11) как факторов резко неблагоприятного прогноза. К группе с хорошим прогнозом относится транслокация t (12; 21) TEL/AML1 и гипердиплоидии [18]. Лейкозы с t (9; 22) (q34; q11) (Ph-положительные) составляют до 5 % ОЛЛ у детей и 15-30 % у взрослых. Данная транслокация как и при хроническом миелолейкозе приводит к обмену между участками q34 хромосомы 9 и q11 хромосомы 22 [3]. Выявление клональных аномалий, характерных для клеток опухоли конкретного пациента, позволяет отслеживать эти клетки в динамике заболевания на молекулярно-генетическом уровне и определять минимальную резидуальную клеточную популяцию. Идентификация и молекулярная характеристика генов, поврежденных в результате хромосомных изменений, приводит к пониманию молекулярных основ злокачественной трансформации и к разработке в дальнейшем направленной терапии.

Таблица 2.

Цитогенетические аномалии при ОЛ

Цитогенетический маркер	Связь с ФАБ-типом	Прогноз
ОМЛ		
t [8;21]	М2	Благоприятный
t [15;17] (с образ. PML-RARa гена)	М3	Благоприятный
inv(16) (p13;q22) и ее вариант t[16;16]	М4	Благоприятный
Нормальный кариотип	Разные	Средний
inv (3) (q21;q26) / t [3;3] (q21; q26)	М1, М4	Неблагоприятный
11q23	Разные	Неблагоприятный
t [6;9] (p23; q34)	Разные	Неблагоприятный
t [8;16] (p11; p13)	Разные	Неблагоприятный
Моносомия (-7) и делеция 7q-	Разные	Неблагоприятный
Трисомия (+8) и (+13)	Разные	Неблагоприятный

Моносомия(-5) и делеция 5q-	Разные	Неблагоприятный
ОЛЛ		
Гиперпloidия	Разные	Благоприятный
t [12; 21] с образ. гена TEL/AML1	Разные	Благоприятный
t (9; 22)	Common - ОЛЛ	Неблагоприятный
t [9; 11] у детей больше 10 лет	Разные	Неблагоприятный
t [4; 11]; t [8; 14]; t [2; 8]; t [8; 22]	В - ОЛЛ	Неблагоприятный

Сложные хромосомные перестройки не всегда могут быть полностью расшифрованы пристандартном цитогенетическом анализе. В последние годы в клиническую практику все шире внедряются методы молекулярно-генетического исследования, главным образом, полимеразная цепная реакция (ПЦР) и флюоресцентная in situ гибридизация (FISH). Эти методы высоко специфичны: они не дают возможность увидеть одновременно все изменения кариотипа, а отвечают на конкретный вопрос о наличии или отсутствии той перестройки, зонд на которую применяется в каждом изучаемом случае. Необходимость дополнить стандартный цитогенетический анализ той или иной молекулярно-генетической методикой возникает в клинике относительно редко, однако по мере накопления знаний в этой области эта необходимость становится более частой.

Методика FISH позволяет метить и изучать конкретные участки ДНК (в том числе уникальные гены) и получать сведения о числовых и структурных перестройках кариотипа. В основе лежит способность одноклеточной ДНК связываться (гибридизоваться) с комплементарной ДНК [6].

Исследование мутационного статуса с помощью ДНК-микрочипов имеет ряд преимуществ перед используемыми в настоящее время методами - это возможность одномоментного исследования большого количества искомых мутаций в короткий промежуток времени [7].

Вывод

Таким образом, диагностика и прогнозировании течения заболевания подразумевают использования комплекса лабораторных методов, позволяющих дать наиболее объективную и индивидуализированную оценку в каждом случае ОЛ. При этом требованием

времени является широкое использование высокотехнологичных методов иммунофенотипирования, кариотипирования и молекулярно-генетических исследований, учитывающих этиопатологические аспекты острого лейкоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. // Ньюдиамед. 2007. - Т1. - С.159-171.
2. Ковынев И.Б., со авторы. Клинико - эпидемиологическая и молекулярно - генетическая характеристика острых лейкозов во взрослой клинике Новосибирского городского гематологического центра // Сибирский медицинский журнал. - 2017. - №2. - С.62-65.
3. Мисюрин А.В. Цитогенетические и молекулярно - генетические факторы прогноза острых миелоидных лейкозов // Клиническая онкогематология. - 2017;10(2). - С.226- 234.
4. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Диагностика болезней системы крови // М.: Мед. лит., 2001. - Т4. - С.205-270
5. Рукавицин О.А. Гематология: национальное руководство // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С.180-199.
6. Ходулева С. А., Кравченко Д. В. Современные аспекты лабораторной диагностики острых лейкозов // Проблемы здоровья и экологии. 2010. - С. 96-101.
7. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, et al. Initial diagnostic workup of acute leukemia: guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology // Arch Pathol Lab Med. 2017. 141:1342-1393.
8. D'htner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel // Blood. 2017. 129:424-447
9. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia // N Engl J Med. 2016. 374:2209-2221.
10. Walter RB, Othus M, Burnett AK, et al. Resistance prediction in AML: analysis of 4601 patients from MRC/ NCRI, HOVON/ SAKK, SWOG and MD Anderson Cancer Center // Leukemia. 2015. 29:312-320.

Поступила 09.09.2020